

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **10114683 A**
(43) Date of publication of application: **06.05.1998**

(51) Int. Cl. **A61K 47/36**

A61K 31/165, A61K 31/19, A61K 31/60, A61K 45/00

(21) Application number: **08269480**

(22) Date of filing: **11.10.1996**

(71) Applicant: **KOBAYASHI SEIYAKU KOGYO KK**

(72) Inventor: **ANDOU YOSHIE**
HAYATA KAZUO
MITAKE KIYOSHI
TAKAHASHI ISAMU
YAMAGA HIROSHI

(54) **SOLID PREPARATION CONTAINING
NON-STEROID ANTIPYRETIC ANALGESIC
ANTI-INFLAMMATORY AGENT AND ITS
PRODUCTION**

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a solid preparation excellent in sustained release and durability efficacy, capable of masking unpleasant taste, bitterness, irritation, etc., by dispersing a non-steroid antipyretic

analgesic antiinflammatory agent into an aqueous solution of an alginate and bringing the dispersion into contact with a aqueous solution of a calcium salt.

SOLUTION: A non-steroid antipyretic analgesic antiinflammatory agent such as ibuprofen, ketoprofen, aspirin, acetaminophen or mefenamic acid into an aqueous solution of an alginate such as sodium alginate and the dispersion is brought into contact with an aqueous solution of calcium salt.

COPYRIGHT: (C)1998,JPO

31121-4

SOLID PREPARATION CONTAINING NON-STEROID ANTIPYRETIC ANALGESIC ANTI-INFLAMMATORY AGENT AND ITS PRODUCTION

Publication number: JP10114683

Publication date: 1998-05-06

Inventor: ANDOU YOSHIE; HAYATA KAZUO;
MITAKE KIYOSHI; TAKAHASHI ISAMU;
YAMAGA HIROSHI

Applicant: KOBAYASHI SEIYAKU KOGYO KK

Classification:

- international: A61K47/36; A61K31/165; A61K31/19;
A61K31/60; A61K45/00; A61P25/04;
A61P29/00; A61K31/165; A61K47/36;
A61K31/165; A61K31/185; A61K31/60;
A61K45/00; A61P25/00; A61P29/00;
A61K31/165; (IPC1-7): A61K47/36;
A61K31/165; A61K31/19; A61K31/60;
A61K45/00

- European:

Application number: JP19960269480 19961011

Priority number(s): JP19960269480 19961011

Report a data error here

Abstract of JP10114683

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a solid preparation excellent in sustained release and durability efficacy, capable of masking unpleasant taste, bitterness, irritation, etc., by dispersing a non-steroid antipyretic analgesic antiinflammatory agent into an aqueous solution of an alginate and bringing the dispersion into contact with a aqueous solution of a calcium salt. **SOLUTION:** A non-steroid antipyretic analgesic antiinflammatory agent such as ibuprofen, ketoprofen, aspirin, acetaminophen or mefenamic acid into an aqueous solution of an alginate such as sodium alginate and the dispersion is brought into contact with an aqueous solution of calcium salt.

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-114683

(43) 公開日 平成10年(1998) 5月6日

(51) Int.Cl.⁶

識別記号

F I

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/36

L

31/165

A B E

31/165

A B E

31/19

A A G

31/19

A A G

31/60

A A H

31/60

A A H

45/00

45/00

審査請求 未請求 請求項の数7 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号

特願平8-269480

(22) 出願日

平成8年(1996)10月11日

(71) 出願人 592051361

小林製薬工業株式会社

東京都世田谷区代田6丁目6番25号

(72) 発明者 安藤 嘉枝

神奈川県川崎市宮前区宮前平一丁目9番地
6

(72) 発明者 早田 和生

神奈川県平塚市真土1607番地

(72) 発明者 三武 清

神奈川県秦野市元町6番21号

(72) 発明者 高橋 勇

神奈川県厚木市森の里三丁目3番11号

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤を含む固形製剤及びその製造方法

(57) 【要約】

【課題】 非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤を含み、その不快な味、特に苦み、刺激感あるいは特有な臭い等が隠蔽され、服用し易く、液体の感冒剤等のドリンク剤に混合又は分散させても非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤の溶出のない固形製剤及びその製造方法を提供する。

【解決手段】 非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤をアルギン酸塩の水溶液に分散させ、この分散液をカルシウム塩を含有する水溶液に接触させることによって得られる固形製剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤及びアルギン酸塩を含有する固形製剤。

【請求項2】 非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤をアルギン酸塩水溶液に分散させ、この分散液をカルシウム塩を含む水溶液と接触させることによって得られる固形製剤の製造方法。

【請求項3】 非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤をアルギン酸塩水溶液に分散させ、この分散液をカルシウム塩を含む水溶液中に滴下することで得られる固形製剤の製造方法。

【請求項4】 非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤をアルギン酸塩水溶液に分散させ、膜状にし、この膜をカルシウム塩を含む水溶液中に浸すことで得られる固形製剤の製造方法。

【請求項5】 非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤がイブプロフェン、ケトプロフェン、アスピリン、アセトアミノフェン及びメフェナム酸である請求項1記載の固形製剤、請求項2、3及び4記載の固形製剤の製造方法。

【請求項6】 アルギン酸塩がアルギン酸カルシウムである請求項1記載の固形製剤。

【請求項7】 アルギン酸塩がアルギン酸ナトリウム、アルギン酸カリウム及びアルギン酸マグネシウムである請求項2、3及び4記載の固形製剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤の経口医薬品に関し、詳しくは非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤にアルギン酸塩を含有させることにより、服用時に非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤の有する苦み、刺激感あるいは特有な臭い等を隠蔽することが可能となった固形製剤に関するものであり、更に液体の感冒剤等のドリンク剤に混合又は分散させても非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤の溶出のない固形製剤及びその製造方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤は不快な味、特に苦み、刺激感あるいは特有な臭い等を有するものが多く、製剤としてはカプセル剤や錠剤（フィルムコーティング錠、糖衣錠）などの剤型が多く、顆粒剤や細粒剤として散剤などの粒状製剤は少なかった。

【0003】しかし、顆粒剤、細粒剤、散剤等の粒状製剤は、他の粉末製剤との混合性に優れ、しかも服用し易いという理由から、一般用及び医療用医薬品として汎用されている剤型であり、非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤についてこの剤型が適用できないのは不便である。

【0004】一般に、薬物の不快な味を隠蔽する方法としては、ワックスや水不溶性高分子物質などの口中で溶解しにくい物質を粒状製剤にコーティングする方法がある。しかし、従来の方法によりマスキングを施した製剤

は、服用したときに口中でざらつき感等の不快感があり、また製造時に有機溶媒を使用することが多いため、その残留の危険性も完全には否定できなかった。

【0005】また、例えば非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤の一種であるイブプロフェンの刺激的な苦みの隠蔽には、水酸化アルミニウムの添加（特開昭63-101321号公報）や胃溶性高分子化合物でイブプロフェンを練合し細粒剤や散剤を製造する方法（特開平3-83922号公報）などがあるが、その効果はいまだ十分なものではない。

【0006】更に、非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤は水にほとんど溶けず、その不快な味のため、液体の感冒剤等のドリンク剤に配合することは考えられなかった。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明の目的は非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤を含み、その不快な味、特に苦み、刺激感あるいは特有な臭い等が隠蔽され、服用し易く、液体の感冒剤等のドリンク剤に混合又は分散させても非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤の溶出のない固形製剤を提供するものである。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、このような課題を解決すべく、種々の固形製剤を検討した結果、非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤をアルギン酸塩の水溶液に分散させ、この分散液をカルシウム塩を含む水溶液に接触させることによって得られる固形製剤が、これらの目的を達成できることを見出し、本発明を完成させた。

【0009】すなわち本発明は、水に溶解していたアルギン酸塩がカルシウム塩を含む水溶液と接触することによりアルギン酸カルシウムとなり、溶液中に分散していた非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤を包含しながら固形化することで非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤の不快な味、特に苦み、刺激感あるいは特有な臭い等が隠蔽されることを特徴とする。

【0010】本発明で非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤をアルギン酸塩の水溶液に分散させ、この分散液をカルシウム塩を含む水溶液に接触させる方法としては、非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤をアルギン酸塩の水溶液に分散させ、この分散液をカルシウム塩を含む水溶液中に滴下する方法や、分散液を膜状にし、この膜をカルシウム塩を含む水溶液中に浸す方法等があるが、特に限定されるものではない。

【0011】滴下によって得られた固形製剤はなめらかなゼリーに近い性状で、水溶液中での薬物の溶出もないため、一般用医薬品で汎用されている液体の感冒剤等のドリンク剤に添加することが可能である。またこの固形製剤を凍結乾燥することにより、服用時に感触の優れた顆粒あるいは細粒剤として提供できる。更にこの固形製剤は酸性から中性の水溶液中では調製時と同様ななめらかなゼリー状態が復元される。

【0012】膜を浸すことによって得られる膜状の固形製剤は、カルシウム溶液中でホモジナイザー等により微細化し、凍結乾燥することにより粉末化が可能であり、あるいは得られた膜状固形製剤を凍結乾燥後に粉末化することも可能である。得られた粉末は、服用時に感触の優れた顆粒、細粒剤あるいは散剤として提供できる。

【0013】本発明において対象となる非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤としては、原体自体では味、刺激又は臭い等の何らかの不快な服用感を示す薬物であれば対象となり、感冒剤等に汎用されるイブプロフェン、ケトプロフェン、アスピリン、アセトアミノフェン及びメフェナム酸等があげられるが、これら以外にも、同様に不快な服用感をもたらす薬物であれば対象となり、特に限定されるものではない。非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤の濃度としては固形製剤に対して2〜20重量%程度が好ましい。

【0014】本発明において、用いられるアルギン酸塩水溶液とは、アルギン酸とアルカリ金属、マグネシウムとの塩類を水溶液としたものであり、特にアルギン酸ナトリウム水溶液が好ましい。アルギン酸塩の水溶液の濃度は、1.0〜5.0重量%程度が好ましい。この水溶液はカルシウムイオンと接触することにより、アルギン酸カルシウムとなって水不溶性のゲルを形成し、固化化する。

【0015】アルギン酸は褐藻類 (phaeophyceae) から得られる炭水化物であり、主としてマンヌロン酸とグルロン酸の線状のGlycuroglycanである。このナトリウム塩は食品の安定剤、増粘*

(1) 処方

A液:

成分	配合量(重量%)
イブプロフェン	10.0
アルギン酸ナトリウム	2.25
精製水	適量

B液:

成分	配合量(重量%)
塩化カルシウム2水和物	7.5
精製水	適量

【0022】(2) 調製法

上記のA液の成分及び分量に従い、イブプロフェンの分散液を調製する。この分散液をB液の成分及び分量に従い調製した塩化カルシウム水溶液に滴下し、本発明の固*

(1) 処方

C液:

成分	配合量(重量%)
ケトプロフェン	5.0
アルギン酸ナトリウム	2.25
精製水	適量

B液:

成分	配合量(重量%)
----	----------

* 剤、分散剤、ゲル化剤及び医薬品添加物として、安定剤、基剤、結合剤、懸濁化剤、粘稠剤等として広く用いられている。この水溶液に塩化カルシウム、硫酸銅、酢酸鉛等の2価以上の金属塩を添加するとそれらの有色の金属塩として沈殿する。

【0016】本発明において、用いられるカルシウム塩を含む水溶液とは、例えば乳酸カルシウム、塩化カルシウム、リン酸カルシウムなどをカルシウムとして2重量%以上を含む水溶液が好ましい。

【0017】また必要に応じて各種糖類、界面活性剤を添加することができる。各種糖類としては、白糖、ブドウ糖などをあげることができ、界面活性剤としてはポリソルベート80等をあげることができる。

【0018】このような添加剤は必要に応じ、通常の経口製剤において使用される範囲内において配合することができる。

【0019】また、この非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤を含む固形製剤は酸性から中性の溶液中では薬物の溶出がなく、形状にもほとんど変化は認められず、極めて安定であり、一般用医薬品で汎用されている液体の感冒剤等のドリンク剤に配合できる。

【0020】

【発明の実施の形態】以下、本発明を実施例により詳細に説明する。なお、本発明の非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤を含む固形製剤は、各実施例に記載された処方例に限定されるものではない。

【0021】(実施例1)

※ 形製剤を得た。得られる固形製剤の大きさは、滴下する1滴の大きさを調整することが可能であり、なめらかなゼリー状のものであった。

【0023】(実施例2)

塩化カルシウム2水和物	7.5
精製水	適量

【0024】(2)調製法

上記のC液の成分及び分量に従い、ケトプロフェンの分散液を調製する。この分散液をB液の成分及び分量に従い調製した塩化カルシウム水溶液に滴下し、本発明の固*

*形製剤を得た。得られる固形製剤の大きさは、滴下する1滴の大きさを調整することで可能であり、なめらかなゼリー状のものであった。

【0025】(実施例3)

(1)処方

D液:

成分	配合量(重量%)
アスピリン	10.0
アルギン酸ナトリウム	2.25
精製水	適量

B液:

成分	配合量(重量%)
塩化カルシウム2水和物	7.5
精製水	適量

【0026】(2)調製法

上記のD液の成分及び分量に従い、アスピリンの分散液を調製する。この分散液をB液の成分及び分量に従い調製した塩化カルシウム水溶液に滴下し、本発明の固形製剤*

*剤を得た。得られる固形製剤の大きさは、滴下する1滴の大きさを調整することで可能であり、なめらかなゼリー状のものであった。

【0027】(実施例4)

(1)処方

E液:

成分	配合量(重量%)
アセトアミノフェン	10.0
アルギン酸ナトリウム	2.25
精製水	適量

B液:

成分	配合量(重量%)
塩化カルシウム2水和物	7.5
精製水	適量

【0028】(2)調製法

上記のE液の成分及び分量に従い、アセトアミノフェンの分散液を調製する。この分散液をB液の成分及び分量に従い調製した塩化カルシウム水溶液に滴下し、本発明★

★の固形製剤を得た。得られる固形製剤の大きさは、滴下する1滴の大きさを調整することで可能であり、なめらかなゼリー状のものであった。

【0029】(実施例5)

(1)処方

E液:

成分	配合量(重量%)
メフェナム酸	10.0
アルギン酸ナトリウム	2.25
精製水	適量

B液:

成分	配合量(重量%)
塩化カルシウム2水和物	7.5
精製水	適量

【0030】(2)調製法

上記のE液の成分及び分量に従い、メフェナム酸の分散液を調製する。この分散液をB液の成分及び分量に従い調製した塩化カルシウム水溶液に滴下し、本発明の固形☆

☆製剤を得た。得られる固形製剤の大きさは、滴下する1滴の大きさを調整することで可能であり、なめらかなゼリー状のものであった。

【0031】(実施例6)

(1)処方

A液:

成 分	配合量 (重量%)
イブプロフェン	10.0
アルギン酸ナトリウム	2.25
精製水	適 量

B液:

成 分	配合量 (重量%)
塩化カルシウム2水和物	7.5
精製水	適 量

【0032】(2)調製法

上記のA液の成分及び分量に従い、メフェナム酸の分散液を調製する。分散液をガラス板上に薄膜状に引き、このガラス板をB液の成分及び分量に従い調製した塩化カルシウム水溶液中に浸し、膜状の固形物を得る。この固形物を凍結乾燥し、粉碎すると本発明の粉状の固形製剤が得られた。

【0033】上記の実施例1～6から得られた固形製剤について味及び臭いについて感応試験を行ったところ、*

*いずれも無味、無臭であることがわかった。試験結果を下記の表1-1に示した。また実施例1～5から得られた固形製剤を水及びpH3～5の溶液に入れ、固形製剤の形状及び非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤の溶出の有無を確認したところ、形状の変化及び溶出はほとんど確認されなかった。試験結果を下記の表1-2に示した。

【0034】

【表1】

表 1 - 1 感応試験結果					
実施例 1	無味無臭であった				
実施例 2	無味無臭であった				
実施例 3	無味無臭であった				
実施例 4	無味無臭であった				
実施例 5	無味無臭であった				
実施例 6	無味無臭であった				

表 1 - 2 溶液中での挙動					
		浸けた液の pH			水
		3 . 0	4 . 0	5 . 0	
実施例 1	形状	ほぼ変化なし	ほぼ変化なし	ほぼ変化なし	ほぼ変化なし
	溶出	検出されず	検出されず	検出されず	検出されず
実施例 2	形状	ほぼ変化なし	ほぼ変化なし	ほぼ変化なし	ほぼ変化なし
	溶出	検出されず	検出されず	検出されず	検出されず
実施例 3	形状	ほぼ変化なし	ほぼ変化なし	ほぼ変化なし	ほぼ変化なし
	溶出	検出されず	検出されず	検出されず	検出されず
実施例 4	形状	ほぼ変化なし	ほぼ変化なし	ほぼ変化なし	ほぼ変化なし
	溶出	検出されず	検出されず	検出されず	検出されず
実施例 5	形状	ほぼ変化なし	ほぼ変化なし	ほぼ変化なし	ほぼ変化なし
	溶出	検出されず	検出されず	検出されず	検出されず

【0035】

【発明の効果】以上説明したように、非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤をアルギン酸塩の水溶液に分散させ、この分散液をカルシウム塩を含む水溶液に接触させることで非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤の不快感、特に苦み、

刺激感あるいは特有な臭い等が隠蔽される固形製剤が得られ、またこの固形製剤は水中で非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤の溶出がなく、液体の感冒剤等のドリンク剤への配合が可能となった。

フロントページの続き

(72)発明者 山我 洋

東京都武蔵村山市本町二丁目11番9号 有
限会社ナックコーポレーション内